

**Aus der Neurochirurgischen Abteilung
des Ev. Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen**

Chefarzt: Prof. Dr. med. Arno Schulze

**SPÄTREZIDIVIERUNG UND -METASTASIERUNG
BEIM MEDULLOBLASTOM**

PROBLEME DER DIAGNOSE UND THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Horst Wiedenhaupt
aus Kreuztal

1983

Aus der Neurochirurgischen Abteilung
des Ev. Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen

Chefarzt: Prof. Dr. med. Arno Schulze

SPÄTREZIDIVIERUNG UND -METASTASIERUNG BEIM MEDULLOBLASTOM
PROBLEME DER DIAGNOSE UND THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Horst Wiedenhaupt
aus Kreuztal

Referent: Prof. Dr. med. A. Schulze

Korreferent: Prof. Dr. med. E. Kazner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. Juni 1983

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	5
2.	<u>Methodik</u>	6
3.	<u>Kasuistik</u>	7
4.	<u>Diskussion</u>	13
4.1.	Herkunft und Histologie des Medulloblastoms	13
4.1.1.	Herkunft und histologische Varianten	13
4.1.2.	Häufigkeit der histologischen Varianten	13
4.2.	Prognostische Überlegungen	14
4.2.1.	Beurteilungsmaßstäbe für die Prognose	14
4.2.2.	Die COLLIN'sche Regel	16
4.2.3.	Überlebensraten	17
4.2.4.	Therapieversagen	19
4.3.	Vorkommen von Spätrezidiven	19
4.4.	Diagnostische Probleme beim Medulloblastomrezidiv	21
4.4.1.	Diagnostische Probleme im vorliegenden Fall	21
4.4.2.	Die liquorzytologische Untersuchung	21
4.4.3.	Sonstige mögliche Nachweismethoden beim Medulloblastomrezidiv	22
4.5.	Lokalisation der Rezidive und Metastasen	23
4.6.	Therapiemöglichkeiten	25
4.6.1.	Therapie des Medulloblastomrezidivs	25
4.6.2.	Grundsätzliche Überlegungen zur Behandlung des Medulloblastoms	26
4.6.2.1.	Operative Behandlung des Medulloblastoms	27
4.6.2.2.	Strahlentherapie	28
4.6.2.2.1.	Grundsätze und Ergebnisse der Strahlentherapie	28
4.6.2.2.2.	Gefahren der Strahlentherapie	29
4.6.2.3.	Chemotherapie	31
5.	<u>Zusammenfassung</u>	33
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Als BAILEY und CUSHING im Jahre 1925 das Medulloblastom von der histologischen Gruppe der Sarkome und Gliome der hinteren Schädelgrube trennten und als eigenständigen Tumor benannten (2), war die Prognose dieses Tumors noch denkbar schlecht. Von den 61 Patienten, deren Krankheitsverlauf von CUSHING im Jahre 1930 beschrieben wurde (12), lebte nach 3 Jahren nur noch einer. In den späteren Jahrzehnten wurden zahlreiche therapeutische Versuche gemacht, besonders im Bereich der Strahlentherapie, die zu einer erheblichen, wenn auch bei weitem nicht zufriedenstellenden Verbesserung der Prognose führten.

Das Medulloblastom ist ein vorwiegend im Kindesalter vorkommender Tumor mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts, die von den meisten Autoren im Verhältnis 2 : 1 beschrieben wird. Der Tumor kommt jedoch auch im höheren Lebensalter vor, wobei dann oft eine histologische Variante gefunden wird, die durch ein vermehrtes Vorhandensein von Retikulinfasern gekennzeichnet ist: das desmoplastische Medulloblastom (RUBINSTEIN) oder arachnoidale Sarkom (GULLOTTA). Die Kurzzeitprognose dieses Tumortyps wird gegenüber dem "klassischen" Medulloblastom des Kindesalters als besser beschrieben, die Langzeitprognose ist anscheinend jedoch ebenfalls schlecht.

Nur vereinzelt sind in der Literatur Berichte über Spätrezidivierungen und Spätmetastasierungen zu finden, in den meisten Fällen wird das erneute Auftreten des Tumors zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach der ersten Diagnosestellung und Therapie beobachtet.

Die Diagnosestellung einer Rezidivierung oder Metastasierung bereitet oft erhebliche Schwierigkeiten und kann in vielen Fällen nur aus der klinischen Beobachtung heraus erreicht werden, auch wenn inzwischen sehr verbesserte und aussagekräftige diagnostische Methoden zur Verfügung stehen.

In der Literatur besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß die operative Therapie zusammen mit der Strahlenbehandlung bei diesem hochmalignen, aber auch sehr strahlensensiblen Tumor die günstigsten Voraussetzungen für therapeutische Erfolge überhaupt bietet. Gerade im Blick auf Verbesserungen in der Strahlentechnik wurde in den letzten Jahren zunehmend von ausgezeichneten Ergebnissen berichtet. Jedoch wird von einigen Autoren demgegenüber auch die besondere Wertigkeit des histologischen Tumortyps für die Prognose betont, so daß möglicherweise die in der letzten Zeit beschriebenen Langzeiterfolge statt auf die bessere Strahlentherapie eher auf das Vorliegen eines prognostisch günstigeren Tumortyps zurückzuführen seien (22).

In den letzten Jahren wird auch zunehmend über die chemotherapeutischen Möglichkeiten diskutiert. Die Chemotherapie wird allerdings rangmäßig meist der Strahlenbehandlung nachgeordnet.

2. Methodik

Anhand eines Falles aus der Neurochirurgischen Abteilung des Evangelischen Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen (Chefarzt: Prof. Dr. med. A. SCHULZE) werden in dieser Arbeit die Therapiemöglichkeiten beim Medulloblastom geschildert und die diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten bei einer Spätrezidivierung und/oder Spätmetastasierung besonders erörtert. Dabei findet die Bedeutung der histologischen Differenzierung der verschiedenen Medulloblastomtypen in Bezug auf die Prognose besondere Berücksichtigung. Die unterschiedlichen Meinungen über die Herkunft des Tumors, die Prognose beeinflussende Faktoren und die Abhängigkeit der Prognose von der gewählten Therapie werden diskutiert.

3. Kasuistik

Am 25. Juni 1971 wird ein damals 14-jähriges Mädchen in einer auswärtigen neurochirurgischen Klinik mit dem Bild einer subakuten intrakraniellen Drucksteigerung mit schweren linksseitigen Hirnnervenausfällen sowie einer durchgehenden Hypotonie der linken Extremitäten und einem grobschlägigen Nystagmus nach links stationär aufgenommen.

Die Hirnnerven V - X sind betroffen, weiterhin besteht eine Dysdiadochokinese und Dysmetrie mit Intentionstremor links, eine Hyperreflexie mit positivem BABINSKI beidseits. Der Augenhintergrund stellt sich normal dar. Der Muskeltonus ist besonders im linken Arm herabgesetzt. Die physiologischen Eigenreflexe sind links schwächer als rechts, die Fremdreflexe links stärker als rechts auslösbar. Es bestehen keine Störungen der Sensibilität.

Im Hirnscintigramm findet man eine Aktivitätsanreicherung im Bereich der hinteren Schädelgrube. Bei der Vertebralisangiografie links kann das Vorliegen eines Kleinhirnbrückenwinkeltumors bewiesen werden.

Wegen der bedrohlich werdenden intrakraniellen Drucksteigerung wird zunächst am 30. Juni 1971 eine offene Ventrikel-drainage angelegt. Da hierdurch keine wesentliche Besserung eintritt, erfolgt am 7. Juli 1971 die Operation. Dabei wird ein gut mannsfaustgroßer Tumor der linken Kleinhirnhemisphäre total entfernt, der den Boden des 4. Ventrikels tangiert und den 4. Ventrikel vollständig ausfüllt. Die rechte Kleinhirnhemisphäre ist nicht betroffen. Nach ventral reicht der Tumor bis zum Übergang des 4. Ventrikels in den Aquädukt.

Histologisch handelt es sich bei dem Tumor um ein Medulloblastom (KERNOHAN 3).

Postoperativ entsteht als einzige Komplikation eine wahrscheinlich durch 12-tägige Intubation bedingte Trachealstenose, die eine Sprechkanüle auf Dauer erforderlich macht.

Chemotherapeutisch erfolgt ein Endoxanstoß (1,5 g), im Anschluß daran eine Strahlentherapie: Zunächst wird der Schädel mit einer leider nicht mehr zu erfahrenden Dosis bestrahlt. Die dabei angewandte Technik konnte ebenfalls nicht in Erfahrung gebracht werden. Dann wird im St. Marien-Krankenhaus in Siegen (Chefarzt: Dr. med. N. JANSSEN) eine Kobaltbestrahlung des gesamten Wirbelkanals mit einer Dosis von 2500 rad angeschlossen.

Als postoperative Dauermedikation verordnet man Urbason in einer Erhaltungsdosis von 8 mg/d.



Bei den in den nächsten Monaten durchgeführten Kontrolluntersuchungen finden sich keine wesentlichen pathologischen Befunde. Es besteht lediglich ein Nystagmus beim Blick nach rechts, die Diadochokinese ist links etwas schlechter als rechts, der linke Finger-Nasen-Versuch wirkt unsicherer. Unsicher ist auch der Seiltänzerang, beim Blindgang besteht eine leichte Abweichungstendenz nach links. Eine Hypakusis links kann ebenfalls festgestellt werden. Alle diese Befunde bessern sich im weiteren Verlauf wesentlich, ausgenommen die Schwerhörigkeit und der Nystagmus.

Etwa 2 Jahre nach der Operation besteht nahezu völlige Beschwerdefreiheit. Nach Schulabschluß mit Abitur nimmt die Patientin ein Studium auf.

8 1/2 Jahre nach der Hirnoperation treten Blasenentleerungsstörungen auf. Zusätzlich bestehen linksseitig ischialgiforme Beschwerden, Mastdarmstörung und eine Reithosenanästhesie. Der Verdacht auf eine Metastasierung des Medulloblastoms in den Spinalbereich wird in einer anderen auswärtigen neurochirurgischen Klinik geäußert und trotz eines unauffälligen myelografischen Befundes eine Konus-Kauda-Bestrahlung veranlaßt.

Eine Hypertonie unklarer Ätiologie gibt Anlaß zu einer internistischen Untersuchung 3 Monate später. Es ergeben sich keine Hinweise für einen endokrinen oder nephrogenen Hochdruck. Auch die übrigen körperlichen Befunde sind bei dieser Untersuchung im Wesentlichen normal.

Nach 2 weiteren Monaten kann jedoch neurologisch ein grobschlägiger horizontaler Blickrichtungsnystagmus beidseits, aber links mehr als rechts festgestellt werden. Der PSR links ist schwächer als rechts auslösbar und es besteht eine Hyperästhesie und Hypalgesie im Bereich der Dermatome S 4 und S 5 beidseits. Dennoch erscheint eine weitere Bestrahlung oder Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt nicht indiziert.

Im November 1980 erfolgt eine stationäre Diagnostik im Kreiskrankenhaus Siegen - Haus Hüttental (Neurologische Abteilung, Chefarzt: Dr. med. M. KERSCHENSTEINER) wegen starker Schmerzen im Steißbeinbereich und in beiden Hüftgelenken. Jetzt bestehen auch erhebliche neurologische Symptome: Lebhafter horizontaler Endstellnystagmus, Hypakusis links, der PSR ist links nicht und rechts nur schwach auslösbar, im ROMBERG'schen Stehversuch unsystematisches Schwanken, Fuß- und Zehenheberparese links, Hypästhesie und Hypalgesie als inkomplette Reithosenanästhesie im Bereich der Dermatome S 4 und S 5, teilweise auch S 3 und links L 5 und S 1 einbeziehend. Der Liquor ist xanthochrom, enthält 65 mg% Eiweiß, 10/3 Leukozyten und 600/3 Erythrozyten. Die Reaktionen nach PANDY und NONNE-APELT fallen positiv aus. Elektromyografisch wird

eine Wurzelläsion links in Höhe L 4/ L 5/ S 1 festgestellt, rechts ebenfalls in L 4/ L 5, hier allerdings weniger ausgeprägt. Die computertomografischen Untersuchungen des Schädels sowie der LWS und des Beckens lassen bis auf eine geringfügige Hirnrindenatrophie keine pathologischen Befunde erkennen, insbesondere ist kein raumfordernder Prozeß nachweisbar.

Die Myelografie dagegen macht einen raumfordernden Prozeß in Höhe D 12 und Zwischenwirbelraum D 12/ L 1 sichtbar (s. Abbildung 1).



Abb. 1 Myelografiebefund vom November 1980

Daraufhin erfolgt die Verlegung in die neurochirurgische Abteilung des Evangelischen Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen zur Operation unter dem Verdacht, daß es sich möglicherweise bei dem spinalen Tumor um ein von dem vor 9 1/2 Jahren operierten Kleinhirntumor unabhängiges Geschehen handeln könnte.

Patientendaten: An. Sch., 25 Jahre, Krankenblattnummer S 11 50108 7, Aufnahmedatum 5.1.81, Operation am 7.1.81, Entlassungsdatum 5.2.81.

Operationsbericht:

Bei der Patientin wurde 1971 in einer auswärtigen neurochirurgischen Klinik ein großes Medulloblastom des linken Kleinhirns entfernt. Anschließend erfolgte ein Endoxanstoß und Nachbestrahlung. Durch die Intubation über 12 Tage kam es zu einer Trachealstenose und resultierte ein Tracheostoma, das später durch eine Sprechkanüle versorgt wurde. Es erfolgte eine Röntgennachbestrahlung des Schädels und anschließend noch eine Bestrahlung des gesamten Spinalkanals.

Bis November 1979 bestand weitgehendes Wohlbefinden, dann traten zunehmende Kreuzschmerzen auf, und ab Januar 1980 bestand ein Kaudasyndrom mit Blasen- und Mastdarminkontinenz.

Bei einer auswärtigen Untersuchung am 9.6.1980 wurde der Verdacht auf Abtropfmetastasen im Kaudabereich geäußert, wenngleich diese nicht zu verifizieren waren. Daraufhin wurde eine lokale Röntgenbestrahlung durchgeführt. Diese brachte eine gewisse Schmerzlinderung, im Übrigen aber keine Besserung des neurologischen Befundes.

Die stationäre Durchuntersuchung in der neurologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Siegen ergab ein langsam auf die Wurzeln L 4/ L 5 und S 1, links mehr als rechts, übergreifendes Konus-Kauda-Syndrom. Durch wässrige Myelografie konnte ein Tumor mit unterem Pol in Höhe TH 12/ L 1 nachgewiesen werden.

Es stellt sich die Frage, ob es sich hier um eine Abtropfmetastase des vor 9 Jahren operierten Medulloblastoms oder um einen hiervon unabhängigen Tumor handelt.

In linker Seitenlage von einem Medianschnitt aus Laminektomie TH 12, TH 11 und teilweise noch L 1. Schon bei der Duraeröffnung quillt weiches, grau-rötliches, sehr blutreiches Gewebe hervor, das gleich zur Schnellschnittdiagnose gegeben wird.

Schnellschnitt: Medulloblastom (s. Abbildung 2).

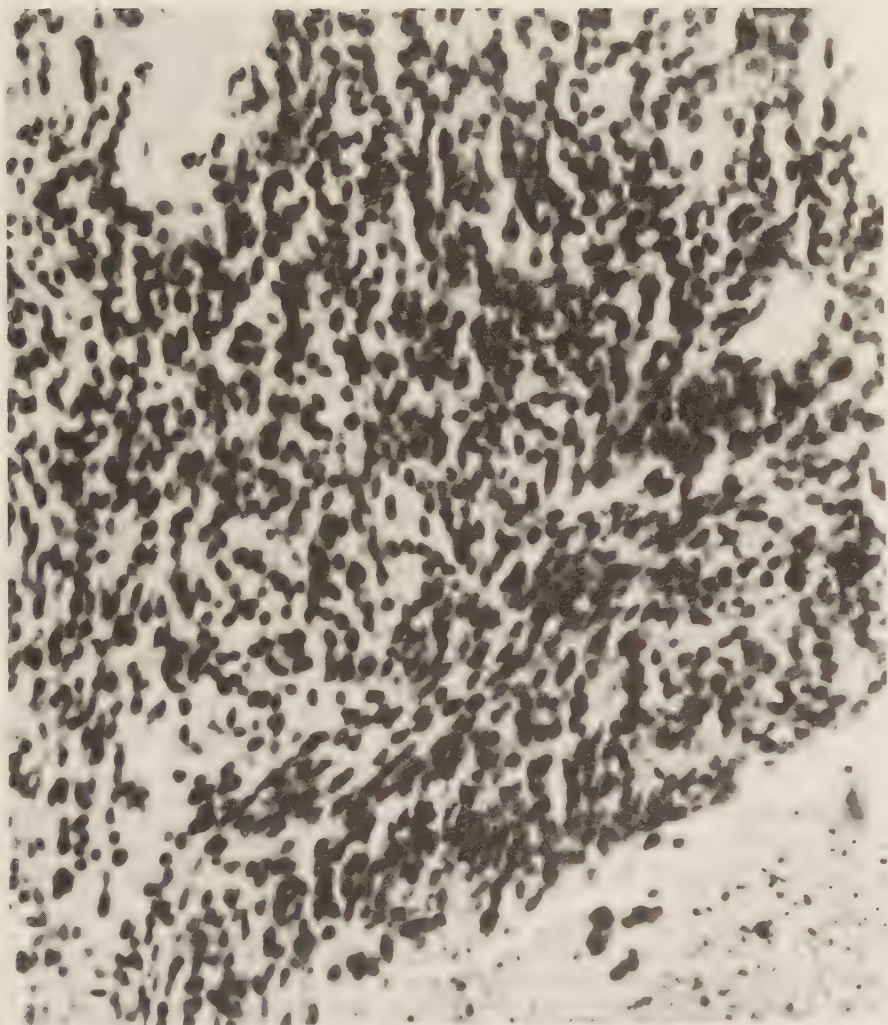


Abb. 2 Schnellschnittuntersuchung des Tumors:
Desmoplastisches Medulloblastom
Erkennbar ist an vielen Stellen die Pseudorosetten-
bildung. Teilweise ist auch der erheblich vermehrte
Retikulinfasergehalt zu ahnen, der bei dieser Färbung
allerdings nicht hervorgehoben ist.

Der weitere Verlauf gestaltet sich sehr schwierig, da der Tumor sich über die gesamte Laminektomiestrecke ausdehnt. Nur stellenweise ist eine scharfe Abgrenzung gegen das Mark möglich, an anderen Partien, vor allen Dingen etwa in Höhe TH 12, TH 11 sitzt der Tumor fest auf dem Mark. Hier kommt es zu starken arteriellen Blutungen, die durch Bipolkoagulation gestillt werden müssen. Im übrigen blutet es weiter diffus aus dem Tumorrest. Nach unten gelingt es, den Tumor weitgehend zu entfernen, nach oben jedoch bleiben sichere Tumorreste zurück, da hier feste Adhärenz mit dem Mark besteht, die ohne Gefahr der Läsion des Marks nicht gelöst werden kann. Auf den noch leicht blutenden Tumorrest Auflegen von Fibrinstreifen, die in Topostasin getränkt sind.

Duranaht und schichtweiser Wundverschluß.

Diagnose: Ausgedehnter Konus-Kauda-Tumor, nach der Schnellschnittuntersuchung Medulloblastom, subtotale Entfernung.

Postoperativ erfolgt in der Radiologischen Abteilung des St. Marien-Krankenhauses in Siegen (Chefarzt: Dr. med. N. JANSSEN) erneut eine lokale Bestrahlung des Operationsfeldes: In Stehfelddtechnik werden von einem dorsalen Hautfeld über BWK 11 bis LWK 1 2400 rad eingestrahlt, danach wird eingeblendet und eine weitere Dosis von 700 rad verabreicht. Die Gesamtstrahlendosis in diesem Abschnitt beträgt nun 5600 rad.

Weitere neurologische Kontrollen zeigen nur eine langsame Besserung der Beschwerden.

Am 17. Juli 1981 wird wegen zunehmender Beschwerden, besonders Kopfschmerzen, ein Schädel-CT angefertigt, bei dem ein Rezidivtumor im Kleinhirn links und Metastasen rechtstemporal sowie in der Cysterna supradiaphragmatica und im 3. Ventrikel zur Darstellung kommen.

Daraufhin erfolgt eine weitere Schädelbestrahlung der Rezidivregionen von einem links- und rechtsseitigen Feld her mit einer Herddosis von 2500 rad. Nach einer anfänglichen Besserung tritt bald eine erneute Verschlechterung des Gesamtzustandes der Patientin ein. Es bestehen jetzt heftige Schmerzen in beiden Beinen mit Störungen der Sensibilität an beiden Unterschenkeln und Hyperästhesie beider Großzehen. Destruktive Veränderungen an der Wirbelsäule können ausgeschlossen werden, doch besteht aufgrund der Beschwerden der dringende Verdacht auf ein Nachwachsen des spinalen Tumors.

Ein Jahr nach der Operation und Bestrahlung des Tumors im Konus-Kauda-Bereich ist die Konus-Kauda-Lähmung praktisch komplett mit nur geringen Beinbewegungsresten, Blasen- und Darminkontinenz und massivem Analgetika- und Narkotikabedarf.

4. Diskussion

4.1. Herkunft und Histologie des Medulloblastoms

4.1.1. Herkunft und histologische Varianten

Der Ursprung des hochmalignen Medulloblastoms ist bisher keineswegs eindeutig geklärt. Während manche Autoren davon ausgehen, daß das Medulloblastom ein neuroektodermaler Tumor ist, sehen andere darin einen ortsspezifischen mesenchymalen Tumor des Nervensystems. GULLOTTA beispielsweise vertritt die letztgenannte Ansicht (21,22). Er unterteilt die Gesamtheit der Medulloblastome in Tumoren des Kindesalters und Tumoren des Erwachsenenalters. Die Medulloblastome des Kindesalters seien meist Mischgeschwülste mit einem neuroektodermalen und einem mesenchymalen Anteil. Bei Älteren neige der mesenchymale Anteil zum "Überwuchern", so daß man bei über 16-Jährigen fast ausschließlich Arachnoidalsarkome finde - das desmoplastische Medulloblastom nach RUBINSTEIN. Tumoren mit reinem neuroektodermalem Gewebe seien dagegen äußerst selten. RUBINSTEIN, der zusammen mit NORTHFIELD 1964 die Unterteilung des Medulloblastoms in die beiden Hauptgruppen "klassisches" und "desmoplastisches" Medulloblastom vornahm (41), vertritt demgegenüber die Ansicht, es handle sich bei dem desmoplastischen Medulloblastom nicht um das Ergebnis eines "Overgrowth" eines Anteiles aus einem ortsständigen gemischten Tumors (wie es GULLOTTA in seiner 1967 erschienenen Monografie ausführt (23)), sondern um eine in die Leptomeningen eingebrochene und sich dort ausbreitende primär neuroektodermale Geschwulst, die eigentlich identisch mit dem Medulloblastom des Kindesalters sei und sich von diesem hauptsächlich durch die Lokalisation und die reaktive Fibrose unterscheide.

4.1.2. Häufigkeit der histologischen Varianten

Die beiden histologischen Varianten des Medulloblastoms treten nicht in gleicher Häufigkeit auf. Das klassische Medulloblastom (des Kindesalters) ist erheblich häufiger zu finden als das

desmoplastische. CHATTY (8) beispielsweise fand bei einer Zahl von 201 Medulloblastomen 42 desmoplastische und 159 klassische. GEROSA (19) berichtet von nur 3 desmoplastischen Medulloblastomen bei 29 Fällen. Dabei muß allerdings bedacht werden, daß das desmoplastische Medulloblastom fast nur bei Älteren (ab 15 Jahre) auftritt, einer Altersgruppe also, die insgesamt sehr viel seltener an einem Medulloblastom erkrankt als Kinder. WILSON (50) schreibt dazu, daß das arachnoidale cerebellare Sarkom, wie das desmoplastische Medulloblastom auch genannt wird, normalerweise in typischer Form nur bei Älteren gefunden werde. CHATTY (8) berichtet, daß von 105 Medulloblastomträgern 67 jünger als 15 Jahre waren. C.E.SMITH (44) hatte von 43 Patienten 93 % im Alter unter 15 Jahren. Viele Autoren haben jüngere Patienten von ihren Beobachtungen ganz ausgeschlossen.

4.2. Prognostische Überlegungen

4.2.1. Beurteilungsmaßstäbe für die Prognose

Nach GULOTTA treten beim Arachnoidalsarkom gelegentlich Spätrezidive auf, die man beim kindlichen, klassischen Medulloblastom nicht beobachten kann. Nach seiner Aussage könnte man vermuten, daß der ältere Träger dieses Tumors eine günstigere Prognose haben könnte als ein Kind mit einem klassischen Medulloblastom (21). Allerdings spielen bei der prognostischen Beurteilung sicher einige weitere Faktoren eine wichtige Rolle, wobei diese Faktoren nicht einzeln für sich gesehen werden dürfen, sondern in ihrer Gesamtheit beurteilt werden müssen: Lokalisation und Ausbreitungsart des Tumors, histologischer Aufbau, Geschlecht des Patienten und operative Behandlungsmöglichkeit. Hierzu schreibt BLOOM (4), daß die histologische Malignitätseinteilung allein nichts über die Prognose aussagen könne, auch CHATTY (8) weist auf die Bedeutung mehrfacher Faktoren hin. Zu einer ähnlichen Ansicht kommt SCUCCIMARA (42), der die Prognose besonders auf 3 Faktoren stützt: "Tatsächlich führte die makroskopisch vollständige Exzision ... zu besseren

Langzeitergebnissen als eine partielle Extirpation oder eine einfache Biopsie. ... Es konnte nachgewiesen werden, daß Tumoren mit seitlicher Ausbreitung eine bessere Prognose haben, weil sie leichter operativ entfernt werden können. Schließlich haben wir eine relevante Beziehung zwischen der histologischen Erscheinungsform und der Überlebenszeit gefunden." SCUCCIMARA stellt weiter fest, daß das desmoplastische Medulloblastom nur 8,4% aller Medulloblastomfälle ausmacht, während in der Patientengruppe mit Überlebenszeiten von mehr als drei Jahren nach der Operation das desmoplastische Medulloblastom mit 40 % vertreten ist. Aus diesen Fakten spricht nach seiner Meinung die deutlich bessere Prognose für die desmoplastische Tumorvariante.

Auch ENZMANN bestätigt die besseren Überlebenschancen für Patienten mit diesem Tumor (17). BONGARTZ (5) dagegen hält die Histologie wohl für einen wichtigen Faktor bezüglich der Prognose, sieht aber keine bessere Überlebenschance für Patienten mit einem desmoplastischen Medulloblastom. Er erwähnt zusätzlich zu den oben genannten prognostisch wichtigen Faktoren die Bedeutung des postoperativen neurologischen Status sowie das Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der Bestrahlung. CHATTY (8) bescheinigt dem desmoplastischen Medulloblastom eine geringfügig bessere Prognose gegenüber dem klassischen und stützt die Prognose hauptsächlich auf die Lokalisation des Tumors: Sie sei bei Sitz in den Kleinhirnhemisphären wesentlich besser als bei zentralem Sitz im Kleinhirn.

Nebenbei sei hier erwähnt, daß KRENKEL (29) bezüglich der Frühprognose besonders auf die Bedeutung des Ausmaßes der intrakraniellen Drucksteigerung hinweist.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß von einigen Autoren die Frühprognose des desmoplastischen Medulloblastoms als besser angesehen wird, die Langzeitprognose (10 Jahre und mehr) aber als bei allen Patienten gleich schlecht beurteilt wird (4, 38). So schreibt QUEST (38), daß nach 10 Jahren kein

bemerkenswerter Unterschied zwischen der Überlebensrate von Patienten im Alter über 15 Jahre und der von Patienten im Alter unter 16 Jahren bestehe. GEROSA (34) fand überhaupt keine bessere Prognose für das desmoplastische Medulloblastom. HARISADIS (25) geht sogar so weit, die Langzeitprognose für jüngere Patienten (mit klassischen Medulloblastom) als besser zu beurteilen, während er die Kurzzeitprognose (unter 5 Jahren Überlebenszeit) bei älteren Patienten (mit desmoplastischem Medulloblastom) für besser hält.

Auch das Geschlecht der Patienten soll Einfluß auf die Prognose haben: Grundsätzlich wird sie für Frauen besser beurteilt (3,3,13). Allerdings gibt es auch gegenteilige Veröffentlichungen: HARISADIS (25) z.B. sieht eine bessere Prognose für Männer.

Es scheint keinen Zweifel daran zu geben, daß das Auftreten eines Rezidivs gleich welcher Lokalisation die Prognose sehr verschlechtert, auch wenn in manchen Fällen, wie im oben beschriebenen, die Zeit zwischen der Ersttherapie und dem Rezidiv abgesehen von direkten Therapiefolgen symptomfrei verlief.

Der Krankheitsverlauf bei unserer Patientin zeigt aber auch sehr deutlich, daß ein Patient die erste 5-Jahresperiode überleben kann, ohne daß man von einer Heilung sprechen könnte. Es scheint daher beim Medulloblastom eine längere Beobachtungszeit zur genauen prognostischen Beurteilung unbedingt erforderlich zu sein.

4.2.2. Die COLLIN'sche Regel

Viele Autoren legen der Beurteilung der Prognose unter anderem die COLLIN'sche Regel zugrunde (1,4,7,32,34,38), die von ihm selbst zunächst nur auf den WILMS-Tumor angewandt wurde (10). Diese Regel besagt, daß das Rezidiv eines embryonalen Tumors nur in einer bestimmten Zeitspanne auftritt, die aus dem Alter des Patienten bei der Diagnosestellung plus 9 Monaten als

Korrelat der intrauterinen Zeit errechnet werden kann, die sogenannte "period of risk". In dieser Zeit soll das Rezidiv erst die gleiche Größe wie der Primärtumor erreicht haben. Überlebt eine Patient diese Zeit, kann er als geheilt angesehen werden.

Man hat dann versucht, diese Regel auch auf das Medulloblastom anzuwenden, die Ergebnisse fallen jedoch verschieden aus. BLOOM (4) beispielsweise berichtet in seiner 1969 erschienenen Arbeit über 82 Medulloblastomfälle, daß kein einziges Rezidiv außerhalb dieser Risikoperiode aufgetreten sei. QUEST (38) schreibt, daß die Hypothese der Risikoperiode in hohem Sicherheitsgrade für das Medulloblastom gültig zu sein scheine und eine genaue Methode zur Einschätzung der Prognose bei dem jeweiligen Patienten darstelle. Auch ARON (1) fand alle Rezidive innerhalb der Risikoperiode. GJERRIS (20) berichtet sogar, daß alle Todesfälle innerhalb dieser Zeit aufgetreten sei. KING (28) dagegen und andere Autoren (25,34,38,39) erwähnen immer wieder Ausnahmen von dieser Regel. GULLOTTA (22) hält die Übertragung der COLLIN'schen Regel auf das ZNS überhaupt für fragwürdig und gibt zu bedenken, daß das Auftreten eines Rezidivs, besonders bei Tumoren der hinteren Schädelgrube, nicht nur von der Größe des Rezidivtumors abhängt (wovon die COLLIN'sche Regel ausgeht), sondern daß die Rezidivsymptomatik durch den Ausfall von neoplastisch infiltrierten Kerngebieten und Nervenbahnen hervorgerufen werde. Insgesamt kann man die Literaturangaben wohl so zusammenfassen, daß weitgehende Einigkeit über die Tatsache besteht, daß die meisten Rezidive innerhalb der sogenannten Risikoperiode in Erscheinung treten, daß ein Überleben dieser Zeit ohne Rezidivsymptomatik jedoch keine sichere Heilung bedeutet.

4.2.3. Überlebensraten

An dieser Stelle seien auch die Überlebensraten nach erfolgter Diagnosestellung und Primärtherapie erwähnt (s. auch Tabelle 1),

Autor	Pat.	sonstige Unterteilung	Überlebensraten in %			
			1 J.	3 J.	5 J.	10 J.
PATERSON 1953 (35)	27		-	65	-	-
TICE 1962 (48)	20		-	-	30	-
BLOOM 1969 (4)	82		-	35	32	26
MC FARLAND 1969 (32)	1360		48	20	15	12
FAUST 1970 (18)	12		-	50	37,5	-
ARON 1971 (1)	22		-	-	40	35
CHATTY 1971 (8)	105	Pat. 15 J.	24	-	4	1
		Pat. 15 J.	82	-	26	16
		gesamt	44	-	12	6
KING 1975 (28)	32		-	43	38	-
HARISADIS 1977 (25)	59	Stadium T1	-	-	75	75
		T2	-	-	50,5	43,7
		T3	-	-	32,2	13,2
		T4	-	-	0	0
MEALEY 1978 (34)	45	Pat. 16 J.	-	-	41	22
QUEST 1978 (38)	99	Pat. 16 J.	-	-	28	22
		Pat. 16 J.	-	-	38	19
		gesamt	-	-	31	21
MCINTOSH 1979 (33)	46	1965 - 1969	-	-	2	-
		1970 - 1974	-	-	39	-
RAIMONDI 1979 (39)	51	radikale Op.	92	51	42	-
		nicht rad. Op.	65	40	30	-
SCUCCIMARA 1979 (42)	119		36,1	16,7	13,4	5
CASTRO-VITA 1980 (7)	29		48	45	36	-

Tabelle 1 Literaturzusammenstellung der Überlebensraten

die zwar im Laufe der Jahre besonders durch eine konsequente Verbesserung der Strahlentechnik erheblich erhöht werden konnten, aber dennoch insgesamt kein erfreuliches Bild bieten. Naturgemäß sinkt die Überlebensrate am stärksten in den ersten Jahren ab und wird danach immer flacher. Man findet aber auch nach Ablauf von 5 Jahren einen weiteren Abfall der Kurve.

4.2.4. Therapieversagen

In einigen Arbeiten wird ausgesagt, daß der Hauptgrund für ein therapeutisches Versagen beim Medulloblastom in der Unmöglichkeit einer vollständigen operativen Entfernung oder in der Rezidivierung des Primärtumors liege (3,4,7,32,39,50). Damit ist die häufigste Todesursache beim Medulloblastom in dem Auftreten eines Rezidivs begründet, wenn man von der bei diesem Tumor sehr hohen postoperativen Mortalität absieht, die in der Literatur zwischen 11 % und etwa 30 % beschrieben wird: MEALEY (34): 11 %; BLOOM (4): 20 - 25 %; R.A.SMITH (46): 20 %; MCFARLAND (32): 24 %; SCUCCIMARA (42): 29,7 %; RAIMONDI (39): 12 %; C.E.SMITH (44): 12 %.

4.3. Vorkommen von Spätrezidiven

Berichte über Spätrezidive eines Medulloblastoms sind in der Literatur nur selten zu finden. Meist wird in diesem Zusammenhang nur von Einzelfällen berichtet, die aber gelegentlich dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Fall sehr ähnlich sind (22, 28,37). In aller Regel wird das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnosestellung mit anschließender Primärtherapie beobachtet, später in Erscheinung tretende Rezidive sind die Ausnahme (4 - 7,24,25,28,34,38,39). Hierzu sei auf die Tabelle 2 verwiesen, die eine Aufstellung über den Rezidivzeitpunkt nach Literaturangaben enthält. Dabei wurde aus Gründen der besseren Übersicht die 2-Jahres-Grenze gewählt.

Beispielhaft sei hier die Aussage von RAIMONDI (39) erwähnt, daß von 21 Rezidiven die Hälfte zwischen 6 Monaten und einem Jahr nach der Operation bemerkt wurde, das früheste nach 3 Monaten und das späteste nach 4 Jahren. CASTRO-VITA (7) schreibt, daß nahezu 90 % der Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftraten.

Autor	Jahr	Pat.	Rezidive früher als 2 Jahre	Rezidive später als 2 Jahre
BLOOM (4)	1969	108	51	11
KING (28)	1975	3		3
MEALEY (34)	1977	45	22	7
HARISADIS (25)	1977	59	23	9
BROWN (6)	1977	14	3	1
QUEST (38)	1978	99	46	24
HARDY (24)	1978	3	3	
BONGRATZ (5)	1979	28	15	3
RAIMONDI (39)	1979	51	20	3
CASTRO-VITA (7)	1980	29	13	2

Tabelle 2 Rezidivzeitpunkte beim Medulloblastom in Literaturangaben
(Einige Angaben sind grafischen Darstellungen entnommen, die keine genauen Zahlen enthalten. Es können daher geringfügige Verschiebungen auftreten.)

Nebenbei sei hier bemerkt, daß auch extradurale Metastasen des Medulloblastoms, die sehr selten und meist auch nur als Einzelfälle beschrieben werden, ähnlich früh auftreten (7,8, 31,38,39,41,49). STOLZENBERG beispielsweise berichtet, daß bei 15 von 21 Patienten die erste Metastase innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung gefunden wurde, keine dagegen mehr nach Ablauf von 4 Jahren (47).

4.4. Diagnostische Probleme beim Medulloblastomrezidiv

4.4.1. Diagnostische Probleme im vorliegenden Fall

In unserem vorliegenden Fall liegt der Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv in Erscheinung trat, mehr als 5 Jahre nach der Diagnosestellung und doch innerhalb der COLLIN'schen Risiko-periode. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors 14 Jahre alt. Das Rezidiv trat nach etwa 7 Jahren auf, die nahezu symptomfrei verliefen, abgesehen von einigen sicher als Therapiefolge oder als durch den Primärtumor hervorgerufene Veränderungen anzusehende Störungen wie Nystagmus und Hypakusis auf der betroffenen Seite.

Erst nach Ablauf dieser Zeit traten Symptome auf, die auf einen spinalen raumfordernden Prozeß schließen ließen: Blasenentleerungsstörungen, Reithosenanästhesie, ischialgiforme Schmerzen und Mastdarmstörung. Wider Erwarten erbrachte die Myelografie zunächst keine aussagekräftigen Befunde. Liquoruntersuchungen auf Tumorzellen wurden zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Lediglich auf Verdacht erfolgte die lokale Bestrahlung des Bereiches, in dem der Tumor vermutet wurde.

4.4.2. Die liquorzytologische Untersuchung

Es ist zu überlegen, ob nicht eine gezielte zytologische Liquoruntersuchung eine Klärung hätte bringen können. Mit dieser Problematik haben sich ENGELHARDT und PATZOLD besonders befaßt (14-16,36). ENGELHARDT schreibt, daß bei sekundären Hirntumoren und besonders bei weit in den Liquorraum streuenden Tumoren eine gute Chance bestehe, den Tumor durch liquorzytologische Untersuchungen nachzuweisen. In bis zu 35 % der Fälle sei der Nachweis möglich. Die Problematik bestehe in der Schwierigkeit der Zelldifferenzierung und besonders in der Unterscheidung von entzündlichen und tumorbedingten Liquorveränderungen. Obwohl jedem Liquorreizsyndrom als unspezifischer zelliger Reaktion auf alle den Liquorraum betreffenden

Reize auch ein Tumor zugrunde liegen könne, beweise doch erst die Tumorzelle selbst sein Vorhandensein. Die entsprechenden Reize können mechanischer, vaskulärer oder blastomatöser Natur sein oder auch durch das Einbringen von Kontrastmitteln oder Pharmaka in den Liquorraum gesetzt werden.

Die Schwierigkeit des Nachweises eines primären Hirntumors sei zum Teil durch deren geringe Exfoliationsfreudigkeit bedingt. Gutartige oder semimaligne Tumoren seien häufig von einer Kapsel umgeben oder lägen in der Sella und gäben daher keine Zellen in den Liquor ab. Die malignen Tumoren andererseits würden häufig so geringe morphologische Unterscheidungsmerkmale von funktionellen Zellveränderungen aufweisen, daß allenfalls der Verdacht auf ein Blastom geäußert werden könne, mehr nicht. Die Zellen von Metastasen dagegen fielen durch ausgeprägte Größen- und Färbungsdifferenzen sowie den Reichtum an Mitosen auf.

Bezieht man diese Überlegungen in den oben beschriebenen Fall ein, so hätte möglicherweise eine zytologische Untersuchung des Liquors den Tumor beweisen können.

4.4.3. Sonstige mögliche Nachweismethoden beim Medulloblastom-Rezidiv

Die Diagnostik bei einem Rezidiv oder bei Metastasen des Medulloblastoms wird im allgemeinen als schwierig beschrieben. In unserem Fall war es zunächst nicht möglich, die Diagnose mit technischen Untersuchungen zu sichern, lediglich der klinische Befund führte zur Annahme einer Abtropfmetastase im Spinalbereich. Dementsprechend schreibt MCFARLAND (32), daß eine Metastasierung des Medulloblastoms meist klinisch diagnostiziert wird und ein exakter Nachweis oft nicht möglich ist. Die Nachweismethoden sind in vielen Fällen nicht genügend aussagekräftig und liefern somit häufig falsch negative Ergebnisse. Selbst Kontrastmitteluntersuchungen einschließlich der Computertomografie sind, besonders bei Prozessen im Spinalbe-

reich, aber teilweise auch bei intrakraniellen Veränderungen, nicht immer in der Lage, die Diagnostik zu einem befriedigenden Ergebnis zu führen. An dieser Stelle sei die Arbeit von C.E. SMITH erwähnt, der nur 3 von 8 spinalen Rezidiven durch die Myelografie sichern konnte (45). Für die Schädel diagnostik scheint sich im allgemeinen das Computerprogramm am besten zu bewähren (25,17). Hierzu schreibt ENZMANN (17), das CT sei eine "akurate Methode zur Darstellung eines Medulloblastomrezidivs". CLARK (9) berichtet demgegenüber von einer höheren Spezifität und Empfindlichkeit der Hirnszintigrafie zumindest gegenüber der Klinik allein. CRAFTS (11) sieht die größte Chance eines Rezidivnachweises beim Medulloblastom in der Beurteilung der klinischen Befunde ("ansteigendes neurologisches Defizit") zusammen mit den Röntgenuntersuchungen.

Als zusätzlicher erschwerender Faktor sei erwähnt, daß ein metastasierendes Medulloblastom auch mit anderen multipel auftretenden Erkrankungen verwechselt werden kann, wie z. B. mit dem GORLIN's Syndrom (multiple nevoid basal-cell carcinoma syndroma) (26).

Insgesamt muß man wohl davon ausgehen, daß die Diagnostik und damit auch die Therapie eines Medulloblastoms erhebliche Probleme in sich birgt, so daß die Gefahr besteht, daß die notwendige Behandlung nicht oder erst zu spät durchgeführt wird. In einigen Fällen, wie in dem hier beschriebenen, kann der klinische Verdacht so ausgeprägt sein, daß auch ohne gesicherten Nachweis therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, wobei dann die therapeutische Unsicherheit nicht zu übersehen ist.

4.5. Lokalisation der Rezidive und Metastasen

Wenige Monate nach der verdachtsweise durchgeführten Bestrahlung des spinalen Tumors, konnte dieser durch die Myelografie doch nachgewiesen und durch die Operation bioptisch bestätigt und histologisch klassifiziert werden. Intrakranielle Absiedlungen wurden multipel bei einer computertomo-

grafischen Untersuchung am 17.7.81, also 6 Monate nach der spinalen Operation aufgedeckt. Es ist sehr bemerkenswert, daß diese Veränderungen bei einer weiteren computertomografischen Kontrolle am 2.11.81 nach inzwischen durchgeführter Schädelbestrahlung nicht mehr nachweisbar waren. Auch der weitere Verlauf ergibt keinen Hinweis auf eine progrediente cerebrale Symptomatik.

Die Lokalisation dieser Rezidive und Metastasen entspricht den Beschreibungen in der Literatur. Die Erfahrung dieses Falles deckt sich mit der Aussage von MEALEY (34), daß spinale Metastasen im allgemeinen vor den lokalen, intrakraniellen Rezidiven in Erscheinung treten, vorausgesetzt, daß überhaupt eine Aussaat in den Spinalbereich erfolgt. Man muß dabei bedenken, daß nach nahezu einstimmiger Meinung die lokalen Rezidive in der hinteren Schädelgrube häufiger auftreten als die (Fern-) Metastasen. Hierzu sei hingewiesen auf die entsprechenden Angaben von BLOOM (4), DUFFNER (13), JELLINGER (27), QUEST (38) und RAIMONDI (39). Besonders überzeugend sind die Zahlen von SCUCCIMARA (42): er fand bei 119 untersuchten Medulloblastom-Fällen nur 9 spinale gegenüber 57 lokalen intrakraniellen Rezidiven. Es sei auch darauf hingewiesen, daß spinale Metastasen fast ausschließlich in solchen Fällen auftreten, in denen auch Rezidive und/oder Metastasen im Schädel vorliegen. So schreibt C.E. SMITH (44), daß von 43 Patienten 20 intrakranielle Rezidive bekamen, aber nur 7 davon zusätzlich spinale Tumoren. Nur in einem Fall sei der spinale Tumor ohne die Nachweisbarkeit eines intrakraniellen Rezidivs aufgetreten.

4.6. Therapiemöglichkeiten

4.6.1. Therapie des Medulloblastomrezidivs

Ist ein Rezidiv nachgewiesen, stehen verschiedene Therapie-möglichkeiten zur Diskussion: erneute Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Die Meinungen dazu sind in der Literatur nicht einheitlich. MEALEY (34) bevorzugt eindeutig die Strahlentherapie und hält die Chemotherapie für nicht so bedeutsam und wirkungsvoll. Für den Fall, daß eine Chemotherapie durchgeführt wird, empfiehlt er besonders das Vincristin. BLOOM (4) bevorzugt für die Rezidivpatienten ebenfalls die Bestrahlung, die im allgemeinen lokal bleiben sollte und nicht wie bei der Ersttherapie den Schädel und die gesamte Wirbelsäule einschließen sollte. RAIMONDI (39) dagegen beurteilt eine erneute Therapie nach dem Auftreten eines Rezidivs überhaupt als nahezu sinnlos, gibt aber besonders bei spinalen Tumoren der Chemotherapie den Vorzug (Methotrexat intrathekal, Vincristin o. ä.).

Grundsätzlich wird von allen Autoren die Therapie eines Medulloblastomrezidivs als wenig erfolgversprechend angesehen. MEALEY (34) bewertet die Bestrahlung sowohl bei lokalen, als auch bei spinalen Rezidiven als lediglich palliativ wirksam, die Dauer der Wirkung sei nur über wenige Monate zu beobachten. C.E. SMITH (45) berichtet ebenfalls von einer palliativen Wirkung und sogar von gelegentlicher Heilung durch eine erneute Behandlung. Die mittlere Überlebenszeit gab er mit 19 Monaten bei den bestrahlten gegenüber 7 Monaten bei den nicht bestrahlten Patienten an. HARISADIS (25) berichtet auch nur von seltenen längeren Überlebenszeiten nach einem Rezidiv, sowohl bei Strahlen- als auch bei Chemotherapie. Remissionen, die länger als 1 Jahr anhielten, seien selten. Auch in den von CASTRO-VITA (7) beschriebenen Fällen waren beide Therapieformen fast wirkungslos.

ROSEN (40) befürwortet in der Behandlung des rezidivierenden Medulloblastoms eine Verringerung der Strahlendosis zugunsten

einer "High-dose-methotrexate-therapy" mit der zusätzlichen Gabe von CFR (citrovorum factor rescue). Die Chemotherapie sollte möglicherweise schon vor der Bestrahlung durchgeführt werden. CRAFTS (11) erreichte bei 10 von 16 Patienten mit einem Medulloblastomrezidiv durch die Chemotherapie eine Regression, in 5 Fällen eine Stagnation des Wachstums. In einem Fall wuchs der Tumor trotz der Therapie weiter. Die durchschnittliche Dauer des Erfolges lag bei 45 Wochen. GEROSA (19) erhielt mit einer Kombinations-Chemotherapie nach verschiedenen Schemata eine maximale Überlebenszeit von 9 Monaten, wobei das jeweils angewandte Schema ohne Bedeutung war.

Zusammenfassend kann bezüglich der Therapie eines Medulloblastomrezidivs eigentlich nur der Schluß gezogen werden, daß ein Rezidiv oder eine Metastase fast immer die Prognose dieser Erkrankung auf wenige Monate begrenzt. Der Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv in Erscheinung tritt und auch die anschließend gewählte Therapiemethode scheinen dabei keine besondere Bedeutung zu haben.

4.6.2. Grundsätzliche Überlegungen zur Behandlung des Medulloblastoms

Demgegenüber ist die Wahl der Primärtherapie beim Medulloblastom nach Übereinstimmender Ansicht fast aller Autoren von größter Wichtigkeit. Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, daß durch eine Verfeinerung der operativen Techniken und durch die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten eine erhebliche Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden konnte. Besonders eindrucksvoll stellen sich Vergleiche zwischen CUSHINGs wegweisender Arbeit und den in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen dar.

Da die gewählte Primärtherapie beim Medulloblastom nicht nur die Gesamtprognose beeinflußt, sondern damit verbunden auch Wirkungen auf den Rezidivzeitpunkt zeigt, seien an dieser

Stelle einige grundsätzliche Überlegungen zur Medulloblastom-Therapie angestellt.

4.6.2.1. Operative Behandlung des Medulloblastoms

Einigkeit besteht in der Literatur grundsätzlich in der Auffassung, daß das Medulloblastom zunächst so radikal wie möglich operativ beseitigt werden muß und daß anschließend eine Bestrahlung sowohl lokal als auch des übrigen Schädels und des gesamten Spinalbereichs durchgeführt werden sollte (1,4,5,18,24,32,34,40,43-45).

Daß die radikalste mögliche Tumorentfernung bezüglich der postoperativen Langzeitprognose am günstigsten ist, kann der Tabelle 3 entnommen werden, in der die entsprechenden Ergebnisse mehrerer Veröffentlichungen aufgeführt sind. Dabei zeigt es sich, daß eine Erhöhung der Überlebensrate nicht nur in den ersten Jahren erreicht werden kann, sondern daß auch auf lange Sicht bessere Ergebnisse erwartet werden können.

Autor	Op.-Technik	Überlebensrate in %			
		1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
RAIMONDI 1979 (39)	radikal	92	51	42	-
	nicht radikal	65	40	30	-
SUCCIMARA 1979 (42)	radikal	-	-	44	-
	nicht radikal	-	-	25	-
BLOOM 1969 (4)	radikal	-	45	40	44
	nicht radikal	-	33	33	22

Tabelle 3 Einfluß der Operations-Radikalität auf die Überlebensrate (in der Arbeit von BLOOM sind die Prozentangaben auf jeweils unterschiedlich viele Patienten bezogen, die in der entsprechenden Nachsorgeperiode noch beobachtet werden konnten.)

4.6.2.2. Strahlentherapie

4.6.2.2.1. Grundsätze und Ergebnisse der Strahlentherapie

In fast allen zu diesem Thema erschienenen Arbeiten wird neben der Wichtigkeit einer möglichst radikalen Operation die Bedeutung der anschließenden Strahlentherapie betont. MEALEY (34) beispielsweise fand, daß die rezidivfreien Patienten (teils bis 13 Jahre nach der Operation bei Abschluß der Arbeit) eine höhere Strahlendosis erhalten hatten als solche Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat. Dieser Unterschied sei statistisch signifikant ($p = 0,0001$). Ähnlich schreibt ARON (1), daß alle nicht bestrahlten Patienten verstorben sind, während die Überlebensrate der bestrahlten Patienten nach 10 Jahren bei 35 % lag. CASTRO-VITA (7) fand bei einer postoperativen Bestrahlung des ganzen Spinalbereichs keine spinalen Rezidive.

Bezüglich der Methode der angewandten Strahlentherapie seien hier stellvertretend die von C.E. SMITH (44) aufgestellten Grundsätze genannt:

1. Das ganze Zentralnervensystem muß anfänglich bestrahlt werden.
2. Die Häufigkeit von Rezidiven, die im vorderen Schädelbereich auftreten, kann durch eine Bestrahlung des ganzen Hirns mit einer Dosis von 5000 rad verringert werden.
3. Die Wirbelsäule sollte 3500 rad durch äußerliche Bestrahlung erhalten. Diese Dosis scheint auszureichen, um irgendwelche mikroskopischen Absiedlungen zu beherrschen...
4. Eine erneute Bestrahlung von intrakraniellen und spinalen Rezidiven zeigt eine gute symptomatische palliative Wirkung und kann gelegentlich für einen Patienten eine lange Überlebenszeit bewirken. ...

Es darf nicht übersehen werden, daß sich auch die Auffassungen über die Strahlentherapie bezüglich der Technik und der Dosis immer wieder gewandelt haben. So schreibt ARON (1) noch 1971, daß Dosen zwischen 2700 und 4000 rad für das ganze ZNS fraktioniert angewandt wurden. Diese Dosen sind im Verbund mit neuen Techniken allmählich gesteigert worden, so daß jetzt im allgemeinen Dosen in der oben genannten Höhe (SMITH) als sinnvoll angesehen werden.

HARISADIS (25) berichtet das erstaunliche Ergebnis, daß eine Dosissteigerung für die hintere Schädelgrube mit einer Verbesserung der Überlebenszeiten und mit einer Verminderung der Rezidivhäufigkeit von 76,5 % auf 46,2 % verbunden gewesen sei. Er vergleicht dabei Dosen von zunächst höchstens 4700 rad und später bis 6000 rad.

Welche Technik der Bestrahlung gewählt werden sollte, ist nicht eindeutig geklärt und scheint für die Rezidivhäufigkeit auch nicht von besonderer Bedeutung zu sein.

4.6.2.2.2. Gefahren der Strahlentherapie

Einige Autoren warnen jedoch bezüglich der Strahlendosis vor den Strahlenspätchäden und weisen auf eine möglicherweise durch Strahlenschäden eingeschränkte Lebensqualität hin. Auch HARISADIS (25), der prinzipiell eine hohe Dosis für günstig hält, bemerkt die Tatsache, daß der Versuch einer weiteren Dosissteigerung das Risiko einer Strahlennekrose beinhalten kann, dem nur ein kleiner Gewinn für die Überlebensrate gegenüberstehe. An dieser Stelle verdient die Veröffentlichung von BLOOM (4) besondere Beachtung, der schon 1969 bei damals gebräuchlichen Maximaldosen von 4500 bis 5000 rad für das Kleinhirn und den Hirnstamm (bei Kindern unter 3 Jahren) ausführlich auf Strahlenspätchäden aufmerksam machte: Strahlennekrosen, Störungen des Knochenwachstums, Katarakt, Sehkraftverlust, Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen durch Schädigung eines Labyrinths, die Gefahr eines Schilddrüsenkarzinoms, eines

Knochensarkoms (sehr selten) und intrakranieller Tumoren. R.A. SMITH (46) sieht die Gefahr der Strahlenschädigung als nicht mehr so groß an, nachdem die Bestrahlungstechnik ab etwa 1950 zugunsten einer vermehrten Fraktionierung geändert worden war. Er erwähnt die vorher wohl relativ häufig zu beobachtende geistige Retardierung und das Auftreten von Krampfanfällen.

Ähnlich berichtet LAMPE (30), daß mit einer hohen Strahlendosis, die innerhalb der kurzen Zeit von 7 - 10 Tagen verabreicht wird, in vielen Fällen zwar eine erstaunlich lange Überlebenszeit erreicht werden kann, daß aber aufgrund der häufigen Strahlenschäden doch eine verzögerte Bestrahlung anzustreben sei. Nach seinen Angaben waren 4 von 7 Patienten nach einer intensiven kurzzeitigen Strahlentherapie cerebral schwer strahlengeschädigt.

Auch die Ergebnisse von ROSEN (40) seien hier noch einmal genannt, der eine Verminderung der Strahlendosis in dem Sinne befürwortet, daß zwar die für den Tumor wirkungsvollste Dosis verabreicht werden sollte, nicht jedoch die für das Hirngewebe maximal erträgliche Dosis. Statt dessen empfiehlt er die hochdosierte intrathekale Anwendung des Zytostatikums Methotrexat zusammen mit CFR (citrovorum factor rescue).

Zusammenfassend kann man zum jetzigen Zeitpunkt wohl davon ausgehen, daß eine Gesamtdosis bis zu 5500 rad, auf möglichst viele Sitzungen zu jeweils 150 bis 200 rad verteilt, unter Berücksichtigung aller genannten Faktoren am besten geeignet ist, um den gewünschten Erfolg zu erreichen, wobei eine radikale Operation nach wie vor unumgänglich erscheint. Auch eine weitere Bestrahlung nach dem Auftreten eines Rezidivs ist sicher sinnvoll, wenn auch bis auf wenige Ausnahmen nur eine palliative Wirkung erreicht werden kann. Immerhin besteht dadurch die Möglichkeit, dem Medulloblastompatienten eine Verlängerung seiner nur kurzen Lebenserwartung zu verschaffen, die auch im Blick auf die Lebensqualität in vielen Fällen

erträglicher gestaltet werden kann.

4.6.2.3. Chemotherapie

Die Chemotherapie beim Medulloblastom ist nicht unumstritten, wenngleich feststeht, daß auch ihre Bedeutung in den letzten Jahren ständig zugenommen hat.

MCFARLAND (32) schrieb 1969, daß die Chemotherapie zwar an Bedeutung gewonnen habe, weil die Strahlendosis mit der Toleranzgrenze des Gewebes des Zentralnervensystems auch ihre Begrenzung habe, daß aber die neuen Behandlungsmethoden einschließlich intravenös und intrathekal verabreichter Medikamente noch nicht als Teil der Routinebehandlung im Rahmen der Primärtherapie des Medulloblastoms gesehen werden könne.

HARISADIS (25) wandte die Chemotherapie ausschließlich bei Rezidivpatienten und nicht in der Primärtherapie des Medulloblastoms an.

CRAFTS (11) beschreibt im Jahre 1978 eine Kombinationschemotherapie aus Procarbazin, CCNU (Cycloethylchloronitrosurea) und Vincristin. Diese Kombination sei initial gut wirksam, werde aber dann durch ihre Myelotoxizität nur noch beschränkt einsatzfähig, so daß die Dosis später erniedrigt werden müsse und der Erfolg nicht mehr gewährleistet sei.

Erwähnenswert ist auch die Veröffentlichung von DUFFNER aus dem Jahre 1979 (13), die von ermutigenden Ergebnissen bei der Chemotherapie im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität berichtet. Sie wandte eine Kombinationstherapie mit Methotrexat (sowohl intrathekal als auch intravenös) mit zusätzlicher Gabe von Leucovorin, Dexamethason, später auch BCNU (Bichloroethylnitrosurea) und Vincristin an.

Abschließend sei die 1980 von GEROSA (19) erschienene Arbeit genannt, der der Chemotherapie eine bedeutende Rolle im Rahmen der kombinierten Behandlung des Medulloblastoms einräumt: "... es scheint, daß die Chemotherapie in der kombinierten Behandlung des kindlichen Medulloblastoms zukünftig eine bedeutende Rolle innehaben wird, besonders im Blick auf ansteigende Überlebensraten bei einem lokalen Rezidiv, sowie auf die Verminderung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie und auf die Verhinderung von Metastasen innerhalb und außerhalb des Liquorraumes. Zur Zeit jedoch scheint die neurochirurgische Fähigkeit eine über alles überragende Rolle zu spielen."

5. Zusammenfassung

Anhand eines Falles aus der Neurochirurgischen Abteilung des Evangelischen Jung-Stilling-Krankenhauses in Siegen (Chefarzt: Prof. Dr. med. A. SCHULZE) wird die Problematik der Diagnosestellung und der Therapie bei einer Rezidivierung oder Metastasierung des Medulloblastoms dargestellt.

Es werden in der Literatur zwei Möglichkeiten der Herkunft des Medulloblastoms diskutiert: das Medulloblastom als neuroektodermaler Tumor oder als ortsspezifischer mesenchymaler Tumor. Dementsprechend wird auch die histologische Variante des Medulloblastoms, die fast nur im höheren Alter auftritt, unterschiedlich beurteilt. Dem ursprünglich neuroektodermalen Tumor entspricht das spätere Arachnoidalsarkom (GULLOTTA), dem ortsspezifischen mesenchymalen Tumor das spätere desmoplastische Medulloblastom (RUBINSTEIN).

Prognostisch soll das desmoplastische Medulloblastom oder Arachnoidalsarkom nach Ansicht vieler Autoren günstiger sein als das klassische Medulloblastom des Kindesalters, es gibt aber auch einige gegenteilige Veröffentlichungen.

Die Prognose des Medulloblastoms hängt jedoch nicht allein von der Histologie ab, sondern auch von der Lokalisation, der Ausbreitungsart, des Primärtumors, der operativen Behandlungsmöglichkeit, dem Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der Strahlentherapie sowie dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs.

Die COLLIN'sche Regel, nach der ein Patient als geheilt betrachtet werden kann, wenn er nach einer Zeitspanne nach der Diagnosestellung und Primärtherapie, die sich aus dem Alter des Patienten bei der Diagnosestellung plus 9 Monate (als Korrelat der intrauterinen Zeit) zusammensetzt, noch kein Rezidiv hat, scheint in den meisten Fällen anwendbar zu sein. Es gibt jedoch auch hiernicht selten Ausnahmen.

Die meisten Rezidive treten innerhalb von 5 Jahren nach der Operation auf, spätere Rezidive sind nur selten beschrieben worden.

Die Rezidive und Metastasen entziehen sich, besonders bei Sitz im Spinalbereich, häufig einer genauen Diagnostik und sind nur klinisch zu vermuten. Neben den üblichen Röntgenuntersuchungen sowie der Myelografie und der Computertomografie könnte in einigen Fällen auch eine liquorzytologische Untersuchung diagnostisch weiterhelfen.

Die meisten Rezidive treten lokal in der hinteren Schädelgrube auf, gelegentlich findet man auch Absiedlungen im Spinalbereich, in anderen Hirnanteilen oder auch außerhalb des Liquorraumes.

Eine Therapie des Rezidivs ist durch eine nur kurze palliative Wirkung gekennzeichnet. Nur in wenigen Fällen kann durch eine erneute Therapie (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) eine längere Überlebenszeit erreicht werden. Nach einem Rezidiv sind die meisten Patienten innerhalb eines Jahres verstorben.

An Behandlungsmöglichkeiten stehen neben der Operation sowohl beim Primärtumor als auch beim Rezidiv die Bestrahlung und die Chemotherapie zur Verfügung, wobei die Chemotherapie meist eine nachgeordnete Rolle spielt. Die Operation sollte so radikal wie möglich sein, die Strahlendosis nur so hoch, daß keine Strahlenschäden zu erwarten sind. Die optimale Strahlendosis scheint im allgemeinen bei maximal 5500 rad für den Schädelbereich und bei 3500 rad für den Spinalbereich zu liegen.

Bei der Chemotherapie scheint die Wahl des Medikaments keine große Bedeutung zu haben. Auch verschiedene Kombinationsversuche brachten bisher keine überzeugenden Verbesserungen der Überlebenszeiten nach einem Medulloblastomrezidiv.

6. Literaturverzeichnis

1. ARON, B.S.

Medulloblastoma in children. Twenty-two years' experience with radiation therapy. Am J. Dis. Child., 121, 314 - 317 (1971)

2. BAILEY, P., H. CUSHING

Medulloblastoma cerebelli: common type of midcerebellar glioma of childhood. Arch. Neurol. Psychiat., 14, 192 - 224 (1925)

3. BLOOM, H.J.G.

Medulloblastoma: Prognosis and prospects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2, 1031 - 1033 (1977)

4. BLOOM, H.J.G., E.N.K. WALLACE and J.M. HENK

The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. Am. J. Roentgenol., 105, 42 - 62 (1969)

5. BONGARTZ, E.B., M. BAMBERG, H.E. NAU, G. SCHMITT and C. BAYINDIR

Optimal therapy in medulloblastoma, Acta Neurochir., 50, 117 - 125 (1979)

6. BROWN, R.C., L. GUNDERSON and H.P. PLENK

Medulloblastoma. A review of the LDS Hospital experience. Cancer, 40, 56 - 60 (1977)

7. CASTRO-VITA, H., O.M. SALAZAR, C. SCARANTINO, P. RUBIN, M. DE COVA

Medulloblastomas. Rev. Interam. Radiol., 5, 77 - 82 (1980)

8. CHATTY, E.M. and K.M. EARLE
Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer*, 28, 977 - 983 (1971)
9. CLARK, E.E. and R.S. HATTNER
Brain scintigraphy in recurrent medulloblastoma. *Radiology*, 119, 633 - 636 (1976)
10. COLLINS, V.P.
Wilms' tumor: its behavior and prognosis. *J. La. Med. Soc.*, 107, 474 - 480 (1955), zit. nach (4,22)
11. CRAFTS, D.C., V.A. LEVIN, M.S. EDWARDS, T.L. FISCHER, C.B. WILSON
Chemotherapy of recurrent medulloblastoma with combined procarbazine, CCNU, and Vincristine. *J. Neurosurg.*, 49, 589 - 592 (1978)
12. CUSHING, H.
Experiences with the cerebellar medulloblastoma: a critical review. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 7, 1 - 86 (1930)
13. DUFFNER, P.K., M.E. COHEN, P.R.M. THOMAS, L.F. SINKS, A.J. FREEMAN
Combination chemotherapy in recurrent medulloblastoma. *Cancer*, 43, 41 - 45 (1979)
14. ENGELHARDT, P.
Liquorzelldifferenzierung. Methoden, Fehlermöglichkeiten, klinisch-diagnostischer Wert. *Deutsches Ärzteblatt*, 74, 2675 - 2680 (1977)

15. ENGELHARDT, P. und R. LORENZ
Primäre Hirntumoren. In: Cerebrospinalflüssigkeit CSF,
hsg. von D. DOMMASCH und H.G. MERTENS, Georg Thieme Ver-
lag, Stuttgart, New York, 41 - 43, 1, Auflage (1980)

16. ENGELHARDT, P.
Tumordiagnosis by cytology of cerebrospinal fluid.
In: Advances in Neurosurgery, Vol. 3, Brain hypoxia, Pain.
hsg. von H. PENHOLT, M. BROCK, J. HAMER, M. KLINGER,
O. SPOERRI, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
420 - 424 (1975)

17. ENZMANN, D.R., D. NORMAN, L. LEVIN, C. WILSON, T.H. NEWTON
Computed tomography in the follow-up of medulloblastomas
and ependymomas. Radiology, 128, 57 - 63 (1978)

18. FAUST, D.S., H.R. TATEM, L.W. BRADY, A.K. OLSEN,
J.L. OSTERHOLM, I. KAZEM, E.L. MANCALL
Radiation therapy in the management of medulloblastoma.
Neurology, 20, 519 - 522 (1970)

19. GEROSA, M., E. DISTEFANO, M. CARLI and G. IRACI
Combined treatment of pediatric medulloblastoma. A review
of an integrated program (two-arm chemotherapy trial).
Childs Brain, 6, 262 - 273 (1980)

20. GJERRIS, F.
Clinical aspects and long-term prognosis of infratentorial
intracranial tumors in infancy and childhood.
Acta Neurol. Scand., 57, 31 - 52 (1978)

21. GULLOTTA, F.
Morphological structure and biological behavior of
medulloblastoma in relation to age. In: Multidisciplinary
Aspects of Brain Tumor Therapy, hsg. von P. PAOLETTI,
M.D. WALKER, G. BUTTI and R. KNERICH, Elsevier/
North-Holland Biomedical Press (1979)

22. GULLOTTA, F., J. NEUMANN
Medulloblastome und zerebelläre Sarkome. Eine histologisch-katamnestische Untersuchung. Neurochirurgia, 23, 35 - 40 (1980)
23. GULLOTTA, F.
Das sogenannte Medulloblastom. Monografie.
Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, New York (1967)
24. HARDY, D.G., H.F. HOPE-STONE, C.G. MCKENZIE and C.L. SCHOLTZ
Recurrence of medulloblastoma after homogeneous field radiotherapy. Report of three cases. J. Neurosurg., 49, 434 - 440 (1978)
25. HARISADIS, L., C.H. CHANG
Medulloblastoma in children. A correlation between staging and results of treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2, 833 - 841 (1977)
26. HAWKINS, J.C.III, H.J. HOFFMANN and L.E. BECKER
Multiple nevoid basal-cell carcinoma syndrome (GORLIN'S syndrome): Possible confusion with metastatic medulloblastoma. Case report. J. Neurosurg., 50, 100 - 102 (1979)
27. JELLINGER, K.
Zur Histopathologie von Hirntumorrezidiven.
Zentralbl. Neurochir., 38, 307 - 324 (1977)
28. KING, G.A. and R.H. SAGERMAN
Late recurrence in medulloblastoma. Am J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med., 123, 1 - 12 (1975)
29. KRENKEL, W.
Indikationen und Ergebnisse neurochirurgischer Eingriffe bei Hirntumoren im Kindesalter. Med. Welt, 23, 589 - 593 (1972)

30. LAMPE, I., R.S. MACINTYRE
Experiences in The radiation therapy of medulloblastoma of the cerebellum. Amer. J. Roentgen., 71, 659 - 688 (1954)
31. LEWIS, M.B., L.B. NUNES, D.E. POWELL and B.J. SHNIDER
Extra-axial spread of medulloblastoma. Cancer, 31, 1287 - 1297 (1973)
32. MCFARLAND, D.R., H. HORWITZ, E.L. SAENGER and G.K. BAHR
Medulloblastoma - a review of prognosis and survival. Br. J. Radiol., 42, 198 - 214 (1969)
33. MCINTOSH, N.
Medulloblastoma - a changing prognosis?
Arch. Dis. Child., 54, 200 - 203 (1979)
34. MEALEY, J.Jr. and P.V. HALL
Medulloblastoma in children. Survival and treatment. J. Neurosurg., 46, 56 - 64 (1977)
35. PATERSON, E. and R.F. FARR
Cerebellar medulloblastoma: treatment of irradiation of whole central nervous system. Acta Neurol. Psychiat., 47, 481 - 484 (1947)
36. PATZGOLD, U., P. ENGELHARDT und P. HALLER
Liquorbefunde bei Hirngeschwülsten. Nervenarzt, 46, 183 - 188 (1975)
37. PENFIELD, W. and W. FEINDEL
Medulloblastoma of cerebellum with survival for seventeen years. Arch. Neurol. Psychiat., 47, 481 - 484 (1947)
38. QUEST, D.O., R. BRISMAN, J.L. ANTUNES and E.M. HOUSEPLAN
Period of risk for recurrence in medulloblastoma. J. Neurosurg., 48, 159 - 163 (1978)

39. RAIMONDI, A.J. and T. TOMITA
Medulloblastoma in childhood.
Acta Neurochir., 50, 127 - 138 (1979)
40. ROSEN, G., F. GHAVIMI, A. NIRENBERG, C. MOSENDE and
B.M. MEHTA
High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue for
the treatment of central nervous system tumors in chil-
dren. Cancer Treat. Rep., 61, 681 - 690 (1977)
41. RUBINSTEIN, L.J., D.C.W. NORTHFIELD
The medulloblastoma and the so called arachnoidal sarcoma.
Brain, 87, 379 - 412 (1964)
42. SCUCCIMARA, A., A. CARTER, R. GIORDANO, F.M. CROTTI,
G. TOMEI, M.L. ZAVANONE
Medulloblastoma in children: review on 119 cases.
J. Neurosurg. Sci., 23, 37 - 46 (1979)
43. SEYFEDDINIPUR, N., P. GUTJAHR, J. KUTZNER
Ergebnisse der Kobalt-60-Bestrahlung von Hirntumoren.
Strahlentherapie, 149, 241 - 246 (1975)
44. SMITH, C.E., D.M. LONG, T.K. JONES Jr. and S.H. LEVITT
Experiences in treating medulloblastoma at the University
of Minnesota Hospitals. Radiology, 109, 179 - 182 (1973)
45. SMITH, C.E., D.M. LONG, T.K. JONES Jr. and S.H. LEVITT
Medulloblastoma: an analysis of time-dose relationships
and recurrences patterns. Cancer, 32, 722 - 728 (1973)
46. SMITH, R.A., I. LAMPE and E.A. KAHN
The prognosis of medulloblastoma in children.
J. Neurosurg., 18, 91 - 97 (1961)

47. STOLZENBERG, L., J.J. FISCHER and M.M. KLIGERMAN
Extradural metastasis in medulloblastoma 10 years after
treatment. Report of a case. Am. J. Roentgenol. Radium
Ther. Nucl. Med., 108, 71 - 74 (1970)
48. TICE, G.M.
Treatment and prognosis of medulloblastoma.
J.A.M.A., 182, 629 - 631 (1962)
49. VESPER, J., H. MARTIN, E. HILGENFELD, M. RIBBSCHLÄGER
Extrakranielle Metastasierung eines Medulloblastoms.
Probleme der Pathogenese, Diagnostik und Therapie.
Psychiat. Neurol. Med. Psychol., 29, 332 - 339 (1977)
50. WILSON, C.B.
Medulloblastoma. Current views regarding the tumor and
its treatment. Oncology, 24, 273 - 290 (1970)

Herrn Prof. Dr. med. A. SCHULZE danke ich für die
Überlassung des interessanten Themas und die hilfreiche
Betreuung meiner Dissertation.

Herrn Dr. med. M. KERSCHENSTEINER danke ich für die freundliche Überlassung der in dieser Arbeit abgebildeten Myelografie-Röntgenbilder.

Herrn Prof. Dr. med. H.-G. SCHIEMER danke ich für die Anfertigung eines Bildes vom Schnellschnittbefund des in dieser Arbeit erwähnten Medulloblastomrezidivs.

LEBENS LAUF

Am 3. August 1953 wurde ich als Sohn des damaligen Studienreferendars Gerhard Wiedenhaupt und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Wilde, in Kiel geboren.

Noch im ersten Lebensjahr erfolgte ein Wohnungswechsel nach Heide/Holst., 1956 dann der Umzug nach Siegen. Dort besuchte ich von 1960 bis 1964 die Evang. Ausschule und ab 1964 das Städtische Gymnasium, wo ich 1972 mein Abitur ablegte.

Von 1972 bis 1973 leistete ich meinen zivilen Ersatzdienst im Ev. Jung-Stilling-Krankenhaus in Siegen ab. Anschließend nahm ich an der Universität in Köln das Medizinstudium auf. Von dort wechselte ich im letzten Studienjahr zur Universität in Bonn und leistete das Praktische Jahr im Krankenhaus Bethesda in Freudenberg ab. 1980 beendete ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen. Die Approbation als Arzt wurde mir im Mai 1980 erteilt.

Während der Studienzeit heiratete ich die Bürogehilfin Iris Schmidt im Jahre 1975. Unsere Tochter Diana wurde 1978, unsere Tochter Carina 1981 geboren.

Von 1980 bis 1981 war ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Bethesda in Freudenberg (Chefarzt: Dr. med. E. LANGE) beschäftigt, von 1981 bis 1982 in der internistischen Abteilung desselben Krankenhauses (Chefarzt: Dr. med. G. LÜCKE). Seit Juli 1982 bin ich als praktischer Arzt in Kreuztal tätig.

